

Myelodysplastisch syndroom op de kinderleeftijd

Myelodysplastic syndrome in childhood

— [titel?] A.C.H. de Vries¹, [titel?] A.M. Aalbers², [titel?] V.H.J. van der Velden³, dr. C.M. Zwaan⁴ en dr. M.M. van den Heuvel-Eibrink⁵

Samenvatting

Myelodysplastisch syndroom (MDS) bij kinderen is een zeldzame aandoening. Recent onderzoek laat zien dat de pathogenese van MDS en de distributie van subtypen op de kinderleeftijd anders is dan die van MDS bij volwassenen. Tot voor kort was hematopoëtische stamceltransplantatie de enige curatieve behandelingsmogelijkheid, maar momenteel komen er nieuwe behandelingen beschikbaar die mogelijk resulteren in een betere overleving en verminderde toxiciteit. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de nieuwste inzichten met betrekking tot MDS op de kinderleeftijd.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:199-205)

Summary

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a rare malignant disease in childhood. Recent studies showed that the pathogenesis and the distribution of subtypes in children differ from adult MDS. Till now, no other curative option than stem cell transplantation is available. Currently, new treatment options become available, which may result in better survival and less toxicity in the future. This overview summarizes the latest obtained knowledge on childhood MDS as compared to the adult setting where applicable.

Inleiding

Myelodysplastisch syndroom (MDS) is een aandoening die bij kinderen minder dan 5% van de hematologische maligniteiten uitmaakt.^{1,2} Dit komt jaarlijks neer op 3-7 nieuwe gevallen van MDS op de kinderleeftijd in Nederland (zie *Figuur 1*, pagina 200). MDS kan de novo voorkomen, bij tevoren gezonde kinderen, of secundair in het kader van een genetisch beenmergfalensyndroom, zoals fanconi-anemie, dyskeratosis congenita, schwachman-diamond-anemie, blackfan-diamond-anemie of na eerdere behandeling met chemo- en/of radiotherapie.³⁻⁷ Door de intensievere behandelingen en uitstekende overlevingskansen van kinderen met kanker is de verwachting

dat de incidentie van deze therapiegerelateerde MDS in de komende decennia zal toenemen.

Omdat het om een zeldzame ziekte gaat, wordt er binnen de 'European Working Group of MDS and JMML in childhood' (EWOG-MDS) nauw samengewerkt om tot een goede registratie van patiënten, eenduidige diagnosecriteria en behandelprotocollen te komen. Ook op het terrein van wetenschappelijk onderzoek wordt intensief samengewerkt (zie *Figuur 2*, pagina 201).

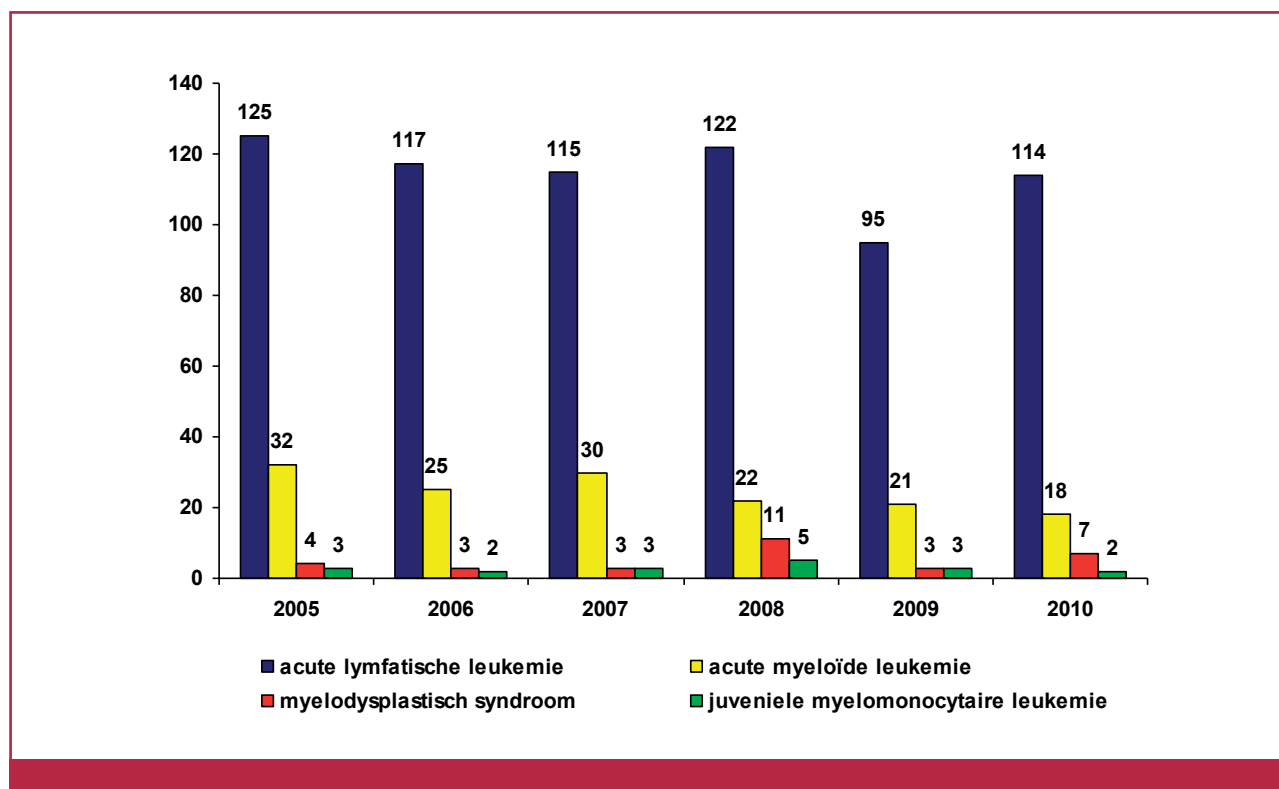
In dit artikel worden de overeenkomsten en verschillen tussen MDS op de kinderleeftijd en op volwassen leeftijd belicht.

¹[functie], afdeling Kinderoncologie-hematologie, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, ²[functie], afdeling Kinderoncologie-hematologie, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis en afdeling Immunologie, Erasmus MC, ³[functie], afdeling Immunologie, Erasmus MC, ⁴[functie], afdeling Kinderoncologie-hematologie, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, ⁵kinderoncoloog, afdeling Kinderoncologie-hematologie, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis en voorzitter 'European Working Group of MDS and JMML in childhood' (EWOG-MDS). Correspondentie graag richten aan mw. dr. M.M. van den Heuvel-Eibrink, kinderoncoloog/associate professor, afdeling Kinderhemato-oncologie, kamer Na 16-07, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Dr. Molewaterplein 60, 3015 GJ Rotterdam, tel.: 010 703 66 91, e-mailadres: m.vandenheuvel@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: myelodysplastisch syndroom (MDS), kinderen

Keywords: childhood, myelodysplastic syndrome (MDS)



Figuur 1. Incidentie van hematologische maligniteiten op de kindereleeftijd volgens de SKION-basisregistratie 2005-2010.

Diagnostiek

Morfologische classificatie

Bij de diagnose MDS is het van belang om naast cytologische diagnostiek ook histologische diagnostiek door middel van een botbiopt te verrichten. Op basis van morfologische kenmerken en het percentage aanwezige blasten worden op de kindereleeftijd 3 subgroepen onderscheiden: refractaire cytopenie op de kindereleeftijd (RCC), refractaire anemie met blasten (RAEB) en refractaire anemie met blasten in transformatie (RAEB-t) (zie Tabel 1, pagina 202).^{5,8} Ringsideroblasten en myelofibrose worden zelden gezien op de kindereleeftijd en zijn daarom niet separaat opgenomen in de WHO-classificatie.

RCC

Op de kindereleeftijd is bij MDS zelden sprake van een solitaire anemie, maar veel vaker is er sprake van meerdere cellijnen. Dit heeft ertoe geleid dat de term ‘refractaire anemie’ is vervangen door de term ‘refractaire cytopenie’ in de WHO-classificatie van MDS bij kinderen.⁸ In tegenstelling tot volwassenen is bij kinderen in meer dan 60% van de gevallen sprake van RCC. Tevens is in 70-80% van de gevallen het beenmerg hypocellulair. Dit maakt het onderscheid met aplastische anemie in bepaalde gevallen erg moeilijk, zeker als er geen sprake is van een klonale cytogenetische afwijking. Om die reden heeft

de EWOG-MDS de reproduceerbaarheid van de histomorfologische criteria van de WHO gevalideerd en deze voor kinderen apart beschreven.⁹

Kenmerken van RCC zijn focale erythropoëse en de links-verschoven mitoseactiviteit, terwijl bij SAA deze focale erythropoëse ontbreekt. De granulopoëse en megakaryopoëse zijn bij beide ziektebeelden sterk afgenomen, maar bij RCC worden dysplastische kenmerken en micromegakaryocyten gevonden. Bij beide ziektebeelden kan een toename van het aantal lymfocyten en een afname van het aantal CD34⁺-cellen worden gevonden. Door de afspraken met betrekking tot de histomorfologie is een betere classificatie van beide ziektebeelden mogelijk, waardoor een betere gerichte therapie kan worden gegeven. Daarbij is ook het aantal gevallen van SAA die klonale evolutie laat zien sterk afgenomen.⁹

RAEB/RAEB-t

Op basis van het percentage blasten worden deze 2 subgroepen onderscheiden op de kindereleeftijd. Voor de behandeling wordt echter geen onderscheid gemaakt. In de behandelprotocollen worden ze ook samen genoemd als ‘advanced MDS’.

Cytogenetica

Bij ongeveer 50% van de kinderen met MDS wordt een

verworven klonale afwijking gevonden door middel van conventionele karyotypering. De frequentie varieert echter binnen de verschillende subtypen. Een normaal karyotype wordt bij driekwart van de primaire-RCC-patiënten gevonden, bij een derde van de gevorderde stadia van MDS en bij een vijfde van de gevallen van secundaire MDS. Cytogenetische afwijkingen die frequent werden gevonden in de EWOG-registratie zijn monosomie 7 (10-20%), trisomie 8 (2-5%) en complexe afwijkingen (2-35%).³ RCC met monosomie 7 is geassocieerd met een snellere progressie van de ziekte.⁴ De prognostisch relatief gunstige cytogenetische afwijkingen -Y en del(5q), die bij volwassenen regelmatig worden aangetoond, zijn zeer zeldzaam op de kinderleeftijd.⁵

Meer recentelijk werd aangetoond dat kinderen met MDS met een structureel complex karyotype (≥ 3 chromosomale afwijkingen, waarvan ten minste 1 structureel) zonder monosomie een zeer slechte prognose hebben met een tweejaarsoverleving van slechts 14%.¹⁰

Immunologie

Flowcytometrie zou in theorie, naast de morfologie en cytogenetica, een additionele rol kunnen spelen bij de diagnostiek van MDS bij kinderen, bijvoorbeeld in de gevallen waarbij sprake is van een hypocellulair beenmerg met een normaal karyotype, waarbij het onderscheid van immuungemedieerd beenmergfalen moeilijk is. Recentelijk zijn eenvoudige en reproduceerbare flowcytometrische scoringssystemen beschreven voor volwassen MDS-patiënten met een sensitiviteit van 70% en specificiteit van 93%.^{11,12} In de praktijk blijkt dat dit scoringssysteem bij kinderen met MDS niet geschikt is, wat deels kan worden verklaard door de hoge frequentie van hypocellulariteit van het beenmerg bij MDS op de kinderleeftijd.¹³ Verdere studies naar immuunfenotypering bij kinderen met MDS zijn nodig om de waarde van deze diagnostiek in de toekomst duidelijk te maken.¹³ Een andere methode om MDS te onderscheiden van andere immuungemedieerde beenmergaandoeningen zou de analyse van oligoklonaliteit op basis van TCR-V β -analyse kunnen zijn. In een retrospectieve studie toonden wij aan dat zowel bij MDS-RCC als bij SAA oligoklonaliteit van TCR-V β -families in ongeveer 60% van de gevallen optreedt. Dit percentage is wat hoger dan bij volwassenen met laaggradige MDS, maar vergelijkbaar met studies bij volwassenen met aplastische anemie. Deze studie laat zien dat de test niet kan worden gebruikt om SAA en RCC van elkaar te onderscheiden, maar dat er mogelijk een gemeenschappelijke immuungemedieerde pathogenese bestaat. In een prospectieve



Figuur 2. European Working Group of MDS and JMML in childhood' (EWOG-MDS).

Participerende landen zijn: België, Denemarken, Duitsland, Finland, Ierland, Italië, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Spanje, Tsjechië, IJsland, Zweden en Zwitserland.

studie wordt momenteel onderzocht of de aanwezigheid van TCR-V β -oligoklonaliteit voorspellend is voor de respons op immuunsuppressieve therapie (IST) (manuscript Aalbers et al., submitted).

Bij volwassenen met laaggradige MDS wordt in 13-23% van de gevallen kleine PNH (paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie of glycosylfosfatidylinositol (GPI)-deficiënte klonen gevonden, waarbij de aanwezigheid van deze klonen in sommige studies een voorspeller is van respons op IST.¹⁴⁻¹⁷ De exacte manier waarop deze PNH-klonen ontstaan bij MDS is onduidelijk, maar mogelijk hebben GPI-deficiënte cellen een groeivoordeel door te ontsnappen aan een immuungemedieerde aanval die is gericht tegen normale hematopoëtische stamcellen.¹⁸ Om kinderen met MDS te kunnen identificeren, die baat zouden kunnen hebben bij IST, hebben wij een studie verricht naar het voorkomen van PNH-klonen bij kinderen met MDS en dit gerelateerd aan de respons op IST. Bij 41% van de patiënten konden PNH-klonen worden aangetoond in de erytropoëse en/of granulopoëse, wat hoger is dan bij volwassenen met laaggradige MDS. Van de patiënten die waren behandeld met IST had de helft PNH-klonen en de andere helft niet. Op dag 180 van de IST-behandeling toonde 71% van de PNH-positieve patiënten een partiële respons; bij PNH-negatieve patiënten was deze respons 36%. Hoewel het aantal behandelde patiënten gering is, lijkt de aanwezigheid van PNH-klonen

Tabel 1. Classificatie van myelodysplastisch syndroom.

A. WHO-classificatie MDS bij volwassenen³⁵

- Refractaire cytopenie en dysplasie in een cellijn
- Refractaire cytopenie met ringsideroblasten
- Refractaire cytopenie met multilineaire dysplasie
- Refractaire anemie met blasten-I
- Refractaire anemie met blasten-II
- MDS, niet te classificeren
- MDS met een geïsoleerde del(5q)

B. WHO-classificatie: MDS bij kinderen^{5,36,37}

- Refractaire cytopenie (RCC): perifere bloed <2% blasten en beenmerg <5% blasten
- Refractaire anemie met blastenexces (RAEB): perifere bloed 2-19% blasten of beenmerg 5-19% blasten
- RAEB in transformatie (RAEB-t): perifere bloed of beenmerg 20-29% blasten

bij kinderen met MDS, net als bij volwassenen met MDS, respons op IST te voorspellen.¹⁹

Moleculaire afwijkingen

Studies naar de ontstaanswijze van acute myeloïde leukemie (AML) hebben aangetoond dat er verschillende moleculaire afwijkingen nodig zijn voor maligne ontanding van een cel. Kelly en Gilliland beschreven dat voor het ontstaan van AML ten minste 2 genetische afwijkingen noodzakelijk zijn, de zogenoemde type 2-mutatie, die resulteert in een afwijkende differentiatie van de leukemische cel en de zogenoemde type 1-mutatie, die resulteert in een proliferatievoordeel van deze afwijkende populatie.²⁰ Bij volwassenen met MDS is dit ook een geaccepteerde hypothese.²¹⁻²³ Bij volwassenen met therapiegerelateerde MDS werd bij 24% van de patiënten een type 1-mutatie gevonden, in 34% van de gevallen een type 2-afwijking en bij 13% was er sprake van een type 1- en 2-mutatie. Een cohort van 107 kinderen met MDS (44 primaire MDS en 63 secundaire MDS) hebben wij gescreend voor de bekende type 1- en 2-afwijkingen. In tegenstelling tot de bevindingen bij volwassenen vonden wij bij kinderen met primaire MDS bij 9% een type 1-mutatie, bij 9% een type 2-mutatie en geen van de patiënten had een combinatie van deze mutaties (manuscript De Vries et al., submitted). Bij kinderen met secundaire MDS toonden we in 6% van de gevallen een type 1-mutatie aan, in 24% een type 2-mutatie en bij 2 patiënten was er sprake van een combinatie van een type 1- en 2-mutatie. Opvallend is vooral het nauwelijks voorkomen van P53-mutaties bij kinderen met MDS, wat mogelijk kan worden verklaard door de duidelijke associatie van P53-mutaties met de

cytogenetische afwijking 5q-, een cytogenetische afwijking die zelden wordt gezien op de kinderleeftijd.

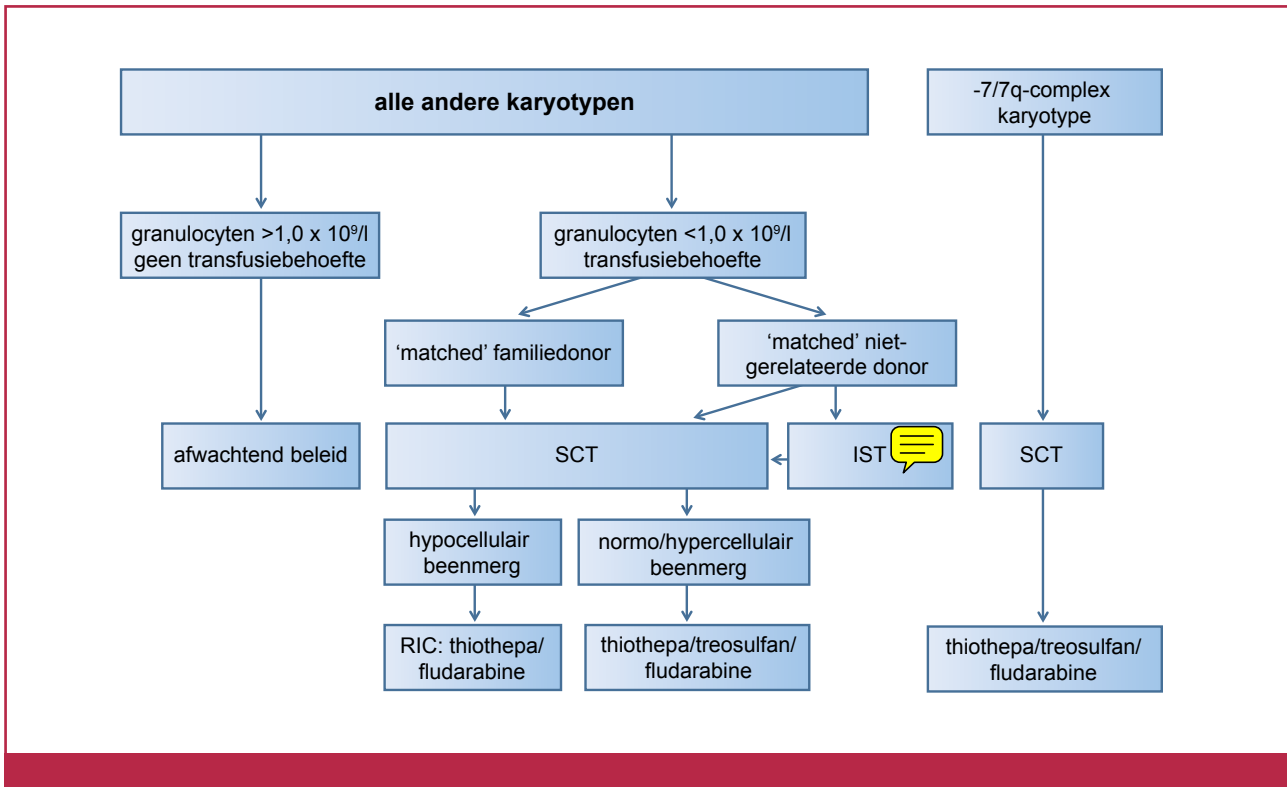
Naast het optreden van type 1- en 2-mutaties werden de laatste jaren bij volwassenen met MDS frequent mutaties gevonden in genen die een rol spelen bij de regulatie van de histonmodificatie en DNA-methylatie. Bij de analyse van 107 kinderen met MDS toonden wij echter geen enkele mutatie aan in deze epigenetische regulatoren. Alhoewel epigenetische mutaties niet de enige factor zijn die DNA-methylatie reguleren, lijkt een afwijkende DNA-methylatie een minder grote rol te spelen in de ontstaanswijze van kinder-MDS. Dit ondersteunt het verschil tussen MDS op volwassen leeftijd en de kinderleeftijd.

RNA-‘splicing’ is een belangrijk mechanisme om de intronen te verwijderen uit een mRNA-transcript. Recentelijk werd aangetoond dat volwassenen met MDS frequent afwijkingen hebben in de RNA-‘splicing machinery’, resulterend in een afwijkende functie van bepaalde genen die een rol spelen bij de pathogenese van MDS.²⁴ Hoewel bij volwassenen met MDS in meer dan de helft van de gevallen mutaties in genen die een rol spelen bij de RNA-‘splicing’ worden gevonden, kunnen deze bij kinderen met MDS niet worden aangetoond.²⁵ Concluderend kan worden gezegd dat de moleculaire achtergrond van MDS bij kinderen in grote mate verschilt van volwassenen met MDS.

Behandeling

‘Advanced’ MDS

Kinderen met ‘advanced’ MDS (RAEB, RAEB-t) hebben een slechte prognose en tot op heden is beenmergtrans-



Figuur 3. Algoritme voor de behandeling van refractaire cytopenie bij kinderen (RCC) volgens de richtlijn van EWOG-MDS. SCT=stamceltransplantatie, IST=immuunsuppressieve therapie, RIC='reduced intensity conditioning'.

Wat is de verklaring van het * achter IST?

plantatie de enige curatieve mogelijkheid, aangezien behandeling met chemotherapieschema's gebaseerd op de behandeling van AML slechts een overleving van 30% geeft.^{26,27} Gegevens van de EWOG hebben een vijfjaarsoverleving van 63% laten zien bij kinderen met 'advanced' MDS na myeloablatieve conditioning met busulfan, cyclofosfamide en melfalan.²⁸ De behandeling brengt echter grote risico's met zich mee, zoals 'graft failure' en therapiegerelateerde mortaliteit (vijfjaars-cumulatieve incidentie: 21%) en morbiditeit (graft-versus-hostziekte graad 3-4 op dag 100: 24%) en ondanks de zware behandeling bestaat er een kans op recidief (vijfjaars-cumulatieve incidentie: 21%).²⁸ Doseringen op geleide van spiegels van busulfan kunnen mogelijk zowel de toxiciteit als het risico op recidief verlagen.^{29,30} Kinderen ouder dan 12 jaar hebben echter een verhoogd risico op transplantatiegerelateerde mortaliteit, waardoor wordt geadviseerd om deze kinderen myeloablatief te conditioneren met treosulfan, thiohepa en fludarabine. Momenteel bedraagt de vijfjaarsoverleving bij kinderen met 'advanced' MDS 63%.²⁸

RCC

Binnen de groep kinderen met RCC hebben de patiënten

met een afwijkend karyotype bestaande uit monosomie 7 of 7q- of ≥ 2 chromosomale afwijkingen een verhoogd risico op progressie naar een therapieresistente AML.^{10,31} Deze groep patiënten moet dan ook zo spoedig mogelijk worden getransplanteerd volgens de richtlijnen zoals die zijn beschreven voor patiënten met 'advanced' MDS (zie *Figuur 3*; www.skion.nl).

Momenteel is het beleid in Europa om voor RCC-patiënten met transfusiebehoefte, granulocyten $< 1,0 \times 10^9/l$ en een hypocellulair beenmerg, maar zonder monosomie 7, 7q- of een complex karyotype, te kiezen voor stamceltransplantatie met een verlaagde intensiteit van conditioning (RIC), bestaande uit thiohepa en fludarabine om langetermijneffecten van de transplantatie te reduceren (zie *Figuur 3*).

IST bij RCC

De betrokkenheid van het immuunsysteem bij de pathogenese bij een subgroep van MDS-patiënten biedt mogelijkheden om deze immunologische aanval te behandelen met IST (anti-thymocytenglobuline (paarden), ciclosporine en steroïden). Een retrospectieve studie toonde aan dat 75% van de behandelde patiënten na 6 maanden een partiële of complete respons liet zien.³² Momenteel

wordt binnen de EWOG-MDS een prospectieve studie verricht naar het effect van IST bij kinderen met RCC, met een normaal karyotype of een trisomie 8, waarvoor geen identieke familiedonor beschikbaar is. Zoals genoemd worden PNH-klonen bij een deel van de patiënten met RCC gevonden en mogelijk is dit een patiëntengroep die meer baat heeft bij IST.¹⁹

Demethylerende middelen

Naast genetische en immunologische afwijkingen spelen epigenetische veranderingen mogelijk een rol in de pathogenese van MDS. Epigenetica heeft betrekking op biochemische veranderingen in het chromatine, wat een regulerende functie heeft in genexpressie, zonder dat er veranderingen in de DNA-sequentie zijn opgetreden. Bij volwassenen met MDS is aangetoond dat behandeling met demethylerende middelen, zoals azacitidine en decitabine, een significant betere overlevingsduur geeft ten opzichte van de conventionele behandeling.^{33,34} Momenteel wordt door de EWOG-MDS in samenwerking met het 'Innovative Therapies for Children with Cancer-consortium' (ITCC) een fase 1/2-studie verricht naar de effectiviteit van azacitidine bij kinderen met MDS.

Conclusie

MDS op de kinderleeftijd is een zeldzame aandoening. Hiervoor bestaat een gemodificeerde WHO-classificatie. Bij kinderen is de meest voorkomende vorm van MDS refractaire cytopenie (RCC) en de meerderheid van RCC is hypoplastisch. De pathogenese van MDS bij kinderen lijkt anders dan bij volwassenen, hetgeen wordt geïllustreerd door de verschillende cytogenetische afwijkingen en het nauwelijks voorkomen van somatische mutaties bij kinderen met MDS. Flowcytometrie kan een waardevolle aanvulling zijn op beenmerghistologie en morfologie. SCT is de behandeling van eerste keuze voor kinderen met MDS, echter behandeling met immuunsuppressieve therapie en behandeling met demethylerende middelen lijken waardevolle mogelijkheden voor behandeling voor subgroepen van kinderen met MDS.

Referenties

1. Passmore SJ, Chessells JM, Kempinski H, et al. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol* 2003;121(5):758-67.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting - Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000;1(1):53-66.
3. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003;97(2):425-40.
4. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000;110(4):768-79.
5. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17(2):277-82.
6. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 1996;94(2):279-84.
7. Vlachos A, Klein GW, Lipton JM. The Diamond Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(6):377-82.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: IARC Press, Lyon; 2008.
9. Baumann I, Fuhrer M, Behrendt S, et al. Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology* 2012;61(1):10-7.
10. Gohring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood* 2010;116(19):3766-9.
11. Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study. *Haematologica* 2012;97(8):1209-17.
12. Ogata K, Della Porta MG, Malcovati L, et al. Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: a prospective validation study. *Haematologica* 2009;94(8):1066-74.
13. Aalbers AM, Van den Heuvel-Eibrink MM, De Haas V, et al. Applicability of a reproducible flow cytometry scoring system in the diagnosis of refractory cytopenia of childhood. *Leukemia* 2013;27(9):1923-5.
14. Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med* 1999;131(6):401-8.
15. Iwanaga M, Furukawa K, Amenomori T, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998;102(2):465-74.
16. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, et al. Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. *Br J Haematol* 2009;147(1):102-12.
17. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, et al. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 2002;100(12):3897-902.
18. Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and myelodysplastic syndromes: clonal expansion of PIG-A-mutant hematopoietic cells in bone marrow failure. *Haematologica* 2009;94(1):3-7.
19. Aalbers AM, Van der Velden VH, Yoshimi A, et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia* 2014;28(1):189-92.
20. Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:179-98.
21. Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, Desta F, et al. Alternative genetic pathways and cooperating genetic abnormalities in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006;20(11):1943-9.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Het flowcytometrische scoringssysteem, zoals beschreven door Ogata voor gebruik bij volwassenen met myelodysplastisch syndroom (MDS), is niet bruikbaar bij kinderen met MDS.**
- 2. Flowcytometrie zou in de toekomst een waardevolle aanvulling kunnen zijn op morfologisch en histologisch onderzoek van beenmerg.**
- 3. Evenals bij volwassenen komen kleine PNH-klonen voor bij MDS op de kindleeftijd, en deze zijn mogelijk voorspellend voor de respons op immuunsuppressieve therapie (IST).**
- 4. Therapie bij kinderen met MDS is gericht op genezing, waarbij de grootste groep wordt behandeld met SCT, terwijl subgroepen mogelijk baat hebben bij IST en epigenetische medicatie.**
- 5. Ondanks grote verschillen tussen MDS bij volwassenen en kinderen kan samenwerking nieuwe inzichten geven.**

22. Platzbecker U, Meredyth-Stewart M, Ehringer G. The pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Cancer Treatment Reviews* 2007;doi:10.1016/j.crtv.2007.07.021.

23. Walter MJ, Shen D, Shao J, et al. Clonal diversity of recurrently mutated genes in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2013;27(6):1275-82.

24. Boultonwood J, Dolatshad H, Varanasi SS, et al. The role of splicing factor mutations in the pathogenesis of the myelodysplastic syndromes. *Adv Biol Regul* 2014;54:153-61.

25. Hirabayashi S, Flotho C, Moetter J, et al. Spliceosomal gene aberrations are rare, coexist with oncogenic mutations, and are unlikely to exert a driver effect in childhood MDS and JMML. *Blood* 2012;119(11):e96-9.

26. Sasaki H, Manabe A, Kojima S, et al. Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia* 2001;15(11):1713-20.

27. Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2002;20(2):434-40.

28. Strahm B, Nollke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 2011;25(3):455-62.

29. Bartelink IH, Bredius RG, Belitser SV, et al. Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematologic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(2):231-41.

30. Bartelink IH, Van Kesteren C, Boelens JJ, et al. Predictive performance of a busulfan pharmacokinetic model in children and young adults. *Therap Drug Monitor* 2012;34(5):574-83.

31. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood* 2003;102(6):1997-2003.

32. Yoshimi A, Baumann I, Fuhrer M, et al. Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia. *Haematologica* 2007;92(3):397-400.

33. Fenaux P, Mufti G, Santini V, et al. Azacitidine (AZA) treatment prolongs overall survival in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens (CCR): results of the AZA-001 phase III study. *Blood* 2007;110(250a):abstract 817.

34. Lubbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(15):1987-96.

35. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. *JAMA* 2010;304(12):1358-64.

36. De Vries AC, Langerak AW, Verhaaf B, et al. T-cell receptor Vbeta CDR3 oligoclonality frequently occurs in childhood refractory cytopenia (MDS-RC) and severe aplastic anemia. *Leukemia* 2008;22(6):1170-4.

37. Cantu Rajnoldi A, Fenu S, Kemndrup G, et al. Evaluation of dysplastic features in myelodysplastic syndromes: experience from the morphology group of the European Working Group of MDS in Childhood (EWOG-MDS). *Ann Hematol* 2005;84(7):429-33.

Ontvangen 27 januari 2014, geaccepteerd 7 mei 2014.